FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 731

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Félix EMSALEM

Né le 25 Octobre 1929, à TIARET (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

L'HEPATITE A VIRUS ICTERIGENE DE COURTE DUREE LE MECANISME DE L'ICTERE

Président : Monsieur JUSTIN-BESANÇON (Professeur)

D. P. TAIB
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°
1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Félix EMSALEM

Né le 25 octobre 1929 à TIARET (Algérie)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

L'HEPATITE A VIRUS ICTERIGENE DE COURTE DUREE

LE MECANISME DE L'ICTERE

-:-

Président : Monsieur JUSTIN-BESANÇON (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET(L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GAILLIARD (H), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER(G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), MOUQUIN (M), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),VERNE (J).

DOYEN ..... M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°-CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér.et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)

MM.

Pathologie exotique	N...
Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	PARROT (J) BARGETON (D)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale		REDON (H)
Clinique cardiologique		SOULIE (P)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.I
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumatol.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch.)
Clin. de Chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique		DECOURT (J)
Clinique de Génétique Médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)

		MM.
Clin. des mal. cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des mal. des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clin. des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Broussais	LENEGRE (J)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Sainte-Anne	BOUDIN (G)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON (L)
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	Hôtel-Dieu	RENARD (G)
	Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clin. de péd. et de puériculture		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile		MICHAUX (L)
Clin. de rhumat. méd. et soc.		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M)
Clinique urologique		ABOULKER (P)
Clinique traumatologique		PADOVANI (F)
Séméiologie médicale		DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orth.		JUDET (R)
Clinique urologique		COUVELAIRE (R)
Hygiène et clin. de la 1ère enfance		N...

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

	MM.
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) DAGUET (G) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et) m. con BOURILLON (R) CARTIER (P) pr. s. ch. CORNILLOT (P) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P) JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J)

	MM.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN(P) HARTMANN (L)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B) HEWITT (J) TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	HEITZ (F) M. Conf.
Embryologie	LEDOUX-LEBARD(G) ROUX (Ch)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) Pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT (J) SCHRAMM (B)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST(Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)

	MM.
Médecine légale	BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBOULLET (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY(Mme THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B) BREGEAT (P) DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Parasitologie	GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle LAPIERRE (J)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	GAUDART-D'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LOYGUE (J)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M)
	NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	PREMONT (M)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
	VAYSSE (J)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P)
	COTTENOT (Fr)
	LOEPER (J)
	Pr. s. ch.
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J)
	AUQUIER (L)
	AUSSANNAIRE (M)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CANIVET (J)
	CARLOTTI (J)
	CATINAT (J)

	MM.
Pathologie médicale	CHRETIEN (J)
	CLOAREC (M)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	DEBRAY (J)
	ETIENNE (J.-P.)
	FREZAL (J)
	FRITEL (D)
	FUNCK-BRENTANO(J-P)
	GRIVAUX (M)
	HAZARD (J)
	HENNEQUET (A)
	HEMBERT (J)
	HOUSSET (E)
	LAGRUE (G)
	LESOBRE (R)
	LEVEQUE (B)
	MACREZ (C)
	MOREAU (L)
	NENNA (A)
	NICK (J)
	POULET (J)
	ROYER (P)
	TCHERDAKOFF (Ph)
	THIBAULT (Ph)
	TOURNEUR (R)
	VILLIAUMEY (J)
	WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D)
	ALISON (J)
	CANLORBE (P)
	GORIN (R)
	LAFOURCADE (J)
	LEPERCQ (G)
	LESTRADET (H)
	MALLET (R)
	MINKOWSKY (A)
	MOZZICONACCI (P)
	POLONOVSKI (C)
	REY (J)
	RIBIERRE (M)
	ROSSIER (A)
	VIALATTE (J)
	MANDE (R)
Pharmacologie	BOISSIER (J)
	LECHAT (P)

	MM.
Physiologie	BARRES (G) DURAND (J) GIRARD (Fr) HUGELIN (A) LAURENT (D) SCHERRER (J) Pr. s. ch. VASSEUR (B)
Physique médicale	CHANTEUR (J) COURSAGET (J) GREMY (F) M.conf. MILHAUD (G) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.C) Pr. s. ch. TUBIANA (M) M.conf.
Pneumo-phtisiologie	DECROIX (G) ISRAEL (L) MEYER (A) RENAULT (P) SORS (Ch)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H)
Radiologie médicale	DUBOST (J) LEFEBVRE (J) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P)
Stomatologie	CAUHEPE (J) CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) M. c. agr. CREPY (Cl) FLEURY (R) GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) FOUET (P) LABET (R) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) MORIN (P)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M.le Docteur HAHN
Conservateurs Melles	DUMAITRE (P) LE NOIR (G) QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Chers Parents

En témoignage de mon affection et en reconnaissance des sacrifices qu'ils ont consentis pour moi

A ma Femme

Dont l'amour et la présence constante à mes côtés m'ont permis d'aboutir à une vie médicale que je lui offre

Avec toute ma tendresse

A mes Beaux-Parents

En témoignage de mon affection

A tous les Miens

A Monsieur le Professeur JUSTIN BESANÇON

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie Nationale de Médecine,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu me faire le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

Hommage respectueux.

A tous mes Maîtres des Hôpitaux de Paris

En hommage respectueux

L'HEPATITE A VIRUS ICTERIGENE DE COURTE DUREE

LE MECANISME DE L'ICTERE

-:-:-:-

P L A N

Introduction

Epidémiologie

- Historique
- Le virus
- Le mode de transmission
- Les tableaux cliniques
- La difficulté du diagnostic

Mécanisme de l'ictère

- D'après les théories généralement admises
- Modifications de la structure hépatique
  - Lots des hépatites à virus de courte durée

Conclusions : Le traitement

-:-

INTRODUCTION

-:-

Les hépatites à virus, cause la plus fréquente des ictères infectieux, sont des maladies aiguës, qui peuvent évoluer sous la forme d'épidémies parfois massives à prédominance estivo-automnale. Ces maladies sont généralement caractérisées par l'apparition d'un ictère mais de nombreuses atteintes anictériques latentes ou inapparentes en compliquent l'épidémiologie. Pour comprendre l'efficacité des traitements proposés il nous a paru intéressant de rapporter ici les différentes étapes dans la survenue de la maladie depuis l'agent pathogène jusqu'à l'apparition de l'ictère.

-:-

PREMIERE PARTIE

-:-

EPIDEMIOLOGIE

-:-

A titre d'exemple, il est intéressant de noter que l'hépatite à virus occupe aux U.S.A. -où 11.000 cas ont déjà été signalés pendant le premier semestre de cette année - le cinquième rang parmi les maladies contagieuses. Elle atteint environ 50.000 personnes par an et 5 p.cent environ des adultes présentent des antécédents d'ictère catarrhal. On ne dispose pas de données précises concernant la fréquence exacte de la maladie, mais il semble bien qu'elle soit en progression.

Le taux de mortalité est évalué à moins de 0,5 p.cent ; cependant cette affection débilitante est cause d'une diminution importante de l'efficience au travail ou du rendement scolaire pendant de nombreux mois.

-:-

- I -
HISTORIQUE
-:-

Les formes contagieuses d'hépatite sont connues depuis des milliers d'années. Au Ve siècle avant J.C. Hippocrate les mentionnait déjà dans ses écrits et en 75 après J.C. le pape Zacharias dans une lettre à Saint Boniface recommandait avec insistance d'isoler les malades atteints d'ictère "de peur que les autres ne contractent la maladie". Connue alors sous le nom de jaunisse épidémique catarrhale, l'hépatite virale fut d'abord un problème militaire. A cause d'elle, la campagne de Napoléon en Egypte tourna presque au désastre. Elle fit un véritable carnage au cours de la guerre civile américaine. Elle expliqua en partie l'échec de la campagne anglaise en Mésopotamie au cours de la première guerre mondiale et fut à l'origine de l'insuccès de certaines opérations de la seconde guerre, en particulier en Afrique du Nord. En observant ses ravages en Mésopotamie, Sir Arthur Hurst avait prédit que l'on découvrirait son étiologie dans les selles des malades. Mais aucune étude sérieuse ne fut consacrée à l'hépatite avant 1942. Cette année-là, son virus, transmis avec le vaccin de la fièvre jaune, déclencha 68.000 cas d' ictère dans les Forces armées américaines, à la consternation des Autorités civiles et militaires. La maladie ne fut finalement mieux comprise qu'en 1952.

LE VIRUS

Nous venons de souligner à l'instant que l'hépatite à virus n'est autre que l'ancien "ictère catarrhal bénin" ; ce changement de vocable ne doit rien à la mode ou à la fantaisie, mais correspond à une modification radicale de nos conceptions étio-pathogéniques sur cette maladie fréquente et dont la bénignité n'est parfois qu'apparente.

Représentant 90 p.cent des "ictères infectieux" elle laisse donc loin derrière elle ceux dont la cause est bactérienne (Salmonelloses) ou parasitaire (Spirochetoses, Leptospiroses).

Il en existe deux variétés : l'hépatite spontanée, épidémique, entérogène, contagieuse et l'hépatite provoquée, hématogène, ou sérique.

La première est due au virus A un des plus petits virus connus (environ 15 millimicrons).

Sa culture est fort difficile et il n'existe pas d'animal réceptif. Il se retrouve dans le sang, huit à quinze jours avant la jaunisse et il y persiste pendant la même durée lorsqu'elle a disparu, alors qu'on peut encore le retrouver dans les selles jusqu'au 28e jour.

Il provoque, au niveau de la glande hépatique une nécrose cellulaire, associée à une réaction leucocytaire et histiocytaire, prédominant dans la région centro-lobulaire.

Sa vitalité est surprenante, car il résiste au chauffage à 50°, à l'ébullition, survit pendant plus d'un an à 10° et se rit des agents chimiques désinfectants (chlore, permanganates,

ammoniums). On le retrouve dans l'eau, le lait, les fruits, les coquillages, les feces des malades ou des porteurs sains (formes inapparentes) qui constituent des agents contaminateurs pérennisant l'infection.

Les techniques d'isolement et de culture qu'ils avaient décrites en 1956 ont été considérablement améliorées, si bien qu'à l'heure actuelle un groupe de virus comportant trois sérotypes différents (MR I, AR 17, WW 55) a pu être isolé, cultivé, caractérisé et inoculé à des volontaires chez qui l'hépatite a pu être ainsi provoquée.

Le système de culture de tissus actuellement utilisé fait appel à une souche cellulaire bien déterminée (Détroit 6 PB) et à un milieu nutritif ne comportant plus de sérum humain mais du sérum de foetus de Veau prélevé aseptiquement in utero, associé à des milieux synthétiques.

La souche de virus la plus étudiée est la souche AR 17. Elle a été obtenue à partir de 300 cm3 de plasma provenant d'un donneur de sang chez qui une hépatite avec ictère est apparue quinze jours après le prélèvement. Ce plasma potentiellement virulent a permis de faire dix essais différents de culture qui ont conduit à l'isolement du virus ayant des caractères culturels et sérologiques identiques. Chaque culture positive a été confirmée par trois passages successifs pour faire la preuve de sa transmissibilité.

Les virus provoquent sur les cellules en culture un effet cytopathogène caractéristique. Elles subissent une rétraction qui les affecte toutes de façon uniforme.

Enfin, un test de neutralisation du virus a été mis au point pour permettre de surveiller l'apparition d'anticorps neutralisants dans le sérum des sujets infectés. Les résultats les plus constants sont obtenus de la manière suivante : on ajoute à la culture cellulaire des dilutions au 1/2 ou 1/3 du sérum à tester. Après une incubation de quatre heures à 37°, une quantité déterminée de virus en culture cellulaire est ajoutée à chaque tube. Les tubes sont remis en incubation pendant sept à dix jours. Les lectures finales sont faites quand les cultures virales témoins donnent lieu à l'effet cytopathogène caractéristique.

Aucun animal de laboratoire n'étant réceptif à l'hépatite virale, il a été nécessaire de recourir à des volontaires pour pouvoir vérifier l'activité des cultures de virus obtenues. Pour ces volontaires une sélection a été faite au préalable pour éliminer ceux qui étaient porteurs de virus ou d'anticorps neutralisants.

Au cours de plusieurs expérimentations, des cultures virales ont été inoculées à des volontaires par voie intramusculaire et orale. Des hépatites avec ou sans ictère ont ainsi été provoquées, cliniquement et biologiquement authentifiées. Grâce au test de neutralisation du virus, on a pu mettre en évidence l'élévation du taux des anticorps neutralisants chez ces sujets.

Ainsi, par exemple, lors de la deuxième expérimentation, les virus AR 17 prélevés lors du 14e passage sur culture cellulaire ont été utilisés. 5 volontaires ont reçu ce virus par voie intramusculaire, à 5 autres on a administré le matériel témoin et 5 ont reçu une di-

lution de moitié du plasma AR 17 d'origine. Aucun de ceux qui ont reçu le matériel témoin n'a eu d'hépatite. Chez 2 des 5 sujets qui ont reçu la culture virale, une hépatite est apparue, évidente cliniquement et biologiquement, avec ictère pour l'un d'entre eux. Chez celui-ci une virémie de sérotype AR 17 a été constamment observée du 14e au 121e jour après l'inoculation. Des anticorps neutralisants homologues ont été mis en évidence pour la première fois dans le sérum prélevé le 77e jour, et leur taux a été maximum aux 121e et 135e jour. Chez les 5 sujets un taux croissant d'anticorps neutralisants a été observé, ainsi qu'une virémie. Quant aux sujets qui ont reçu le plasma d'origine, aucun n'a eu de maladie apparente, mais chez tous une ascension du taux des anticorps neutralisants a été observée.

Des essais plus limités ont également été faits avec les autres souches de virus. La souche MR I inoculée lors de son 27e passage en culture à 5 sujets n'a pas provoqué de maladie clinique ou biologique mais une virémie a été mise en évidence entre le 25e et le 58e jour pour des taux croissants d'anticorps homologues à partir du 84e jour.

D'autres essais sont en cours.

Les cultures de souche WW 55 n'ont pas été inoculées à des volontaires, mais le plasma d'origine inoculé à dix sujets a provoqué une hépatite chez 5 d'entre eux dont 4 avec ictère.

Parallèlement à ces études, des échantillons de plasma provenant de sujets atteints de cas naturels d'hépatite ont été étudiés. Pour la plupart d'entre eux un virus a pu

être isolé et sauf une exception, rattaché à l'un ou l'autre des trois sérotypes actuellement définis.

L'obtention de cultures de virus très concentrées a permis également la caractérisation et l'étude morphologique de l'agent pathogène au microscope électronique.

A partir des préparations virales obtenues lors du 11e passage en culture tissulaire de la souche AR 17 des particules virales de 12 à 18µsphériques ou polyédriques ont été mises en évidence. Ces virus résistent à l'action de l'éther et d'autres produits chimiques ainsi qu'à une chaleur de 60°C pendant quatre heures et plus. Ils sont presque certainement composés de ribonucléoprotéine.

Des particules de même morphologie ont été isolées par ultracentrifugation à partir d'extraits de foie provenant d'un homme décédé d'hépatite virale.

Les souches AR 17 et WW 55 ont les mêmes indices de sédimentation et la même morphologie en microscopie électronique. Cela traduit l'homogénéité de ce groupe de virus de l'hépatite. Ces virus sont environ moitié plus petits que ceux du groupe des poliovirus et autres entérovirus et sont ainsi parmi les plus petits virus connus.

Les études en coupes ultraminces, au microscope électronique, des cultures de cellules D et PD infectées, d'une part, et d'autre part, de pièces de biopsies hépatiques provenant de sujets atteints d'hépatites virales confirmées, ont permis de vérifier in situ le développement intracellulaire des particules virales.

Trois à cinq jours après l'inoculation des cultures cellulaires des groupes de particules virales fortement colorées apparaissent dans les cellules. Elles sont associées aux membranes mitochondriales et aux éléments du reticulum cytoplasmique. Les mitochondries gonflent et perdent leur structure normale, la vacuolisation devient évidente. La bordure cellulaire devient progressivement irrégulière et des expansions bulleuses apparaissent, souvent complètement remplies de particules virales. Celles-ci sont parfois disposées par amas de cinq et plus. Même lors de stades très tardifs le noyau ne semble pas atteint.

Des modifications semblables ont été observées sur les coupes de 16 biopsies hépatiques provenant de malades atteints d'hépatite. Là le groupement des particules virales en amas est plus net. L'atteinte cellulaire se traduit par un gonflement ou une disparition complète de l'architecture mitochondriale et réticulaire, avec vacuolisation cytoplasmique.

Ainsi un grand pas en avant, semble avoir été fait récemment dans l'étude virologique et sérologique de l'hépatite virale. Malheureusement des techniques aussi poussées restent pour le moment le fait de laboratoires hautement spécialisés et ne sont pas applicables à l'utilisation générale en laboratoire. Cependant, ces recherches sont poursuivies, dans le but d'améliorer les procédés actuels de culture et de mettre au point des tests sérologiques qui permettent leur utilisation plus générale par d'autres laboratoires.

Enfin, une étude virilogique et sérologique de nombreux cas d'hépatites, tant infectieuses que sériques, est nécessaire pour appré-

cier l'importance du rôle joué par les sérotypes AR 17 et WW 55 (qui produisent l'hépatite de façon certaine) dans la genèse des formes naturelles de la maladie.

D'autres recherches sont pratiquées dans le but d'établir un test sérologique spécifique aisément utilisable, qui serait fort utile pour les banques de sang pour le diagnostic et pour la surveillance épidémiologique de la maladie.

C'est ainsi que le test d'hémagglutination utilisant des globules rouges de Maccacus Rhesus a soulevé beaucoup d'intérêt. Selon la technique originale de titrage, le titre de cette hémagglutinine sérique est supérieur au 1/8 chez 86 p.cent des sujets atteints d'hépatite aiguë virale et inférieur à 1/8 chez 86 p.cent des témoins. Néanmoins, cette agglutinine Anti-Maccacus Rhesus ne peut être considérée comme spécifique. Elle a été en particulier mise en évidence dans de nombreux cas de mononucléose infectieuse.

Le test d'hémagglutination utilisant les hématies du poussin nouveau-né a été également étudié. Les sérums d'au moins 70 p.cent des sujets en phase aiguë d'hépatite virale contiennent cette hémagglutinine, tandis qu'elle n'est trouvée qu'avec un faible pourcentage chez les sujets normaux, chez les malades atteints d'ictères hémolytiques ou obstructifs, d'affections hépatiques chroniques ou de diverses maladies aiguës ou chroniques.

Il est possible d'extraire cette hémagglutinatine du sérum des malades atteints d'hépatite virale par absorption sur des hématies de boeuf bouilli, sur le rein de Cobaye bouilli, tandis que l'absorption par hématies de Mouton

n'a aucun effet. Cette hémagglutinine contenue dans la fraction globulaire du sérum résiste aux basses températures mais est sensible à la chaleur.

Il est à noter que le sérum des malades atteints de mononucléose infectieuse agglutine aussi les hématies de poussin nouveau-né, mais il semble s'agir là d'une hémagglutinine différente. Celle-ci peut aussi être extraite par absorption par rein de Cobaye bouilli, mais moins bien par les hématies de Boeuf bouilli ; elle n'est pas non plus absorbée par les hématies de Mouton, ce qui prouve qu'elle est aussi différente de l'anticorps mis en évidence par la réaction de Paul et Bunnel.

Cette hémagglutinine apparaît tôt dans le sérum des malades atteints d'hépatite virale, souvent avant l'apparition des signes cliniques, et à peu près en même temps que l'augmentation des T.G.O.

Bien que son apparition soit en rapport intime avec l'apparition de l'hépatite, il n'est pas encore permis d'accorder à ce test quelque valeur en tant qu'outil épidémiologique. Le fait qu'il soit positif avec le plus de netteté de façon très précoce diminue aussi son intérêt en tant que test diagnostique chez des malades qui ne sont souvent vus que tardivement. Par contre le fait que ce test d'hémagglutination ne soit jamais positif en cas d'ictère obstructif ou hémolytique donne toute sa valeur à un test qui serait positif chez un ictérique chez qui le diagnostic étiologique serait resté jusque là en suspens.

La deuxième variété d'hépatite est due au virus B ; de taille identique à la forme A, il

est filtrable puisque la jaunisse peut survenir après injection de sérum de convalescent, résistant au froid puisque le plasma desséché peut le transmettre, aux antibiotiques puisque les seringues en ayant contenu le véhiculent et à la chaleur, malgré la stérilisation de ces dernières à 100°. Il se trouve dans le sang et peut y persister durant quelques années. Il n'existe pas d'animal réceptif et comme pour son congénère, c'est à l'expérimentation humaine qu'il a fallu avoir recours pour apporter la preuve de l'étiologie des hépatites à virus.

Cependant des progrès récents ont mis en évidence les effets cyto-pathogènes du virus sur les cellules de tissus de culture la mise au point de tests de neutralisation et d'identification du virus au microscope électronique. Plusieurs tests d'hémagglutination (globules rouges de Maccacus Rhesus, hématies de poussins nouveau-né) ont été mis au point, mais leur spécificité ne paraissant pas absolue, ils n'ont pu encore entrer dans la pratique.

L'HEPATITE EPIDEMIQUE

L'hépatite épidémique est la plus répandue et se transmet rapidement entre familiers et intimes, tout au moins en l'absence de précautions sanitaires très strictes. La contagion est difficilement évitable puisqu'elle est possible 17 jours avant l'apparition des signes cliniques. Les virus sont fréquemment contenus dans la nourriture : citons le jus d'orange que préparait une cuisinière d'hôpital dont le mari avait été la victime récente d'une hépatite. Ils peuvent également être transportés par l'eau en particulier lorsque

des eaux d'écoulement souillent une source d'eau potable. Les pêcheurs de coquillages de New Jersey, qui récoltaient leur marchandise dans les eaux polluées de la Baie de Raritan, ont causé une épidémie que l'on a stoppée en les éloignant des zones contaminées. Les touristes souvent friands d'huîtres peuvent transporter l'infection à distance.

Des épidémies soudaines et périodiques ont été observées à l'occasion de réunions de cross-country en Suède. Les coureurs s'égratignent aux ronces et fils de fer barbelés. On pense qu'ils se communiquent leurs germes les uns aux autres par ce contact particulier. Des chimpanzés, probablement contaminés au moment de leur capture par du sang humain injecté dans l'espoir de les préserver d'une maladie humaine, contaminèrent à leur tour leurs gardiens. Il semble que certains tests hépatiques soient modifiés chez les chimpanzés porteurs du virus, habituellement le tableau clinique diffère de celui de l'hépatite humaine. Des nourrices ont contracté la maladie par contact avec des enfants porteurs de virus. Chez les très jeunes enfants l'hépatite catarrhale est en effet souvent bénigne et cliniquement latente.

Dans un quartier en construction de Los Angeles fortement contaminé, on suspecta les blattes de transporter le virus. Ce chantier contenait le quart des cas d'hépatite épidémique diagnostiquée dans une région 500 fois plus étendue. L'élimination des insectes provoqua une chute quasi totale de la fréquence de cette infection. Par contre, la maladie continua à se répandre partout ailleurs. Ces statistiques sont évocatrices mais ne prouvent pas absolument le rôle des blattes. Il peut s'agir d'une simple coïncidence. La sur-

population peut expliquer l'apparition d'un grand nombre d'insectes et contribuer d'autre part au développement de l'hépatite.

Dans certaines institutions et familles, les filles semblent être plus exposées à la contamination que les garçons. Parmi les adultes, les femmes contaminent plus facilement leurs époux que les hommes leurs épouses. Saul KRUGMAN (de l'Université de New York) trouve que l'incidence varie suivant l'âge ; avant l'adolescence, les plus fréquemment atteints sont les garçons, après l'adolescence, ce sont les filles qui sont les plus touchées; les femmes sont atteintes fréquemment après la ménopause. Toutefois, pour l'un et l'autre sexe, la fréquence de l'hépatite diminue après la trentaine. A cet âge, de nombreuses personnes ont déjà été en contact avec le virus et sont immunisées, qu'elles aient ou non présenté des signes cliniques évidents.

L'HEPATITE SERIQUE

L'hépatite sérique ne se contracte que par la voie parentérale. Elle est la conséquence, le plus souvent, d'un acte médical, transfusions, vaccinations, injections ou prélèvements de sang, parfois tatouages. A la suite de différentes études, il a été remarqué que sa fréquence varie de moins de 1 p.cent à plus de 20 p.cent ; cet écart important est expliqué par le nombre de transfusions et de donneurs. L'affection est plus fréquente chez les personnes d'un certain âge qui ont davantage besoin de transfusions. Les donneurs appointés sont beaucoup plus dangereux que les donneurs bénévoles et occasionnels. Non seulement la plupart d'entre eux vivent dans des zones surpeuplées et insalubres, mais

ce sont souvent des toxicomanes qui utilisent des aiguilles et des seringues non stérilisées. Ils peuvent transmettre les virus de l'hépatite épidémique ou plus souvent encore, de l'hépatite sérique. L'usage de matériel non stérile est une source de danger ; un médecin fut ainsi déclaré coupable d'homicide involontaire. Le fait d'éliminer soigneusement les donneurs connus pour avoir transmis une hépatite, ou simplement suspects, diminue la fréquence de la maladie. On ne peut tenir compte des tests hépatiques. Ils ne détectent pas plus de la moitié des porteurs de virus. On peut diminuer les risques d'infection en conservant le plasma à une température constante pendant 6 mois ou en le soumettant à l'action des rayons ultra-violets. La conservation, pendant une période de temps assez courte, à 38°C semble être assez efficace. D'après une étude récente, la meilleure méthode consisterait à traiter le plasma recueilli par la bêta-propiolactone et les rayons ultra-violets. Le fibrinogène est aussi dangereux que le plasma dont il est tiré.

-:-

LES TABLEAUX CLINIQUES

-:-

Ils ne diffèrent pas selon le virus en cause et peuvent être rangés en deux grands groupes : les ictères bénins et les ictères graves. Il faut insister sur le fait que l'enfant fait toujours une infection bénigne, alors que les imprudences et les tares préexistantes favorisent chez l'adulte l'évolution vers l'ictère grave.

a) L'ictère catarrhal

Après une période dite préictérique marquée par un syndrome fébrile modéré avec troubles digestifs et très souvent arthralgies, urticaire, durant cinq ou six jours, apparaît l'ictère tandis que la fièvre disparaît : ictère franc, généralisé, avec décoloration des selles et hyperpigmentation des urines. A l'examen, on note une certaine intumescence légèrement douloureuse du foie et parfois de la rate.

Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont perturbées : rétention dans le sang des sels et pigments biliaires, atteinte de l'hépatite toujours plus marquée que ne le laisserait supposer la bénignité du tableau clinique (chute du taux de prothrombine, du cholestérol total et estérifié, de l'albumine sérique, épreuve de galactosurie provoquée positive). Les transaminases hépatiques sont li-

bérées en grande quantité dans le sang, la transaminase pyruvique proportionnellement plus que la transaminase oxalo-acétique : cela témoigne de la destruction des hépatocytes, destruction à prédominance centrolobulaire, comme le montre la ponction biopsie. Les signes d'inflammation hépatique sont positifs (épreuves de floculation, augmentation des α et des β globulines).

Les épreuves fonctionnelles rénales sont normales dans les ictères viraux.

Après six ou sept jours d'ictère, la fin de la période d'état est annoncée par une crise de diurèse : l'ictère s'efface rapidement, mais la cellule hépatique mettra six à huit semaines pour retrouver une structure histologique et une activité fonctionnelle normales. Pendant ces six à huit semaines, le sujet est fatigué, maigrit, doit observer le repos et des précautions diététiques s'il ne veut pas s'exposer au risque redoutable d'ictère grave.

L'ictère le plus bénin peut laisser des séquelles dyspeptiques bilio-duodénales (intolérance pour les graisses) dont il est bon de prévenir le malade.

De cet ictère commun, il existe de nombreuses variantes : formes douloureuses pseudo-lithiasiques ; formes sans période préictérique ; l'ictère s'installe d'emblée (il faut alors rechercher la notion d'une injection médicamenteuse, d'une transfusion, d'une hétéro-hémothérapie dans les trois mois qui précèdent).

b) Ictère catarrhal prolongé

C'est une jaunisse d'allure banale, qui se

prolonge après un mois d'évolution. Le foie augmente de volume, la rate peut être perçue, l'état général s'altère quelque peu. La notion d'une phase pré-ictérique, l'altération très importante des tests biologiques hépatiques, au besoin l'existence d'un foie clair à la laparoscopie, écartent l'hypothèse d'une obstruction sur la voie principale. Les chlolérétiques, le tubage duodénal et surtout la corticothérapie, arriveront à débloquer les canalicules biliaires enflammés et sténosés.

c) Ictère infectieux à forme cholestatique

Bien que décrit par CAROLI, il a l'aspect d'un ictère obstructif : les tests biologiques demeurent normaux. Le chromo-diagnostic laparoscopique peut être en défaut lorsqu'il montre un foie vert. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire qui, deux fois sur trois, retrouve les signes d'une période préictérique : et sur l'examen, lorsqu'il découvre un foie de volume normal dans ce tableau d'ictère rétentionnel.

Il s'agirait d'une atteinte inflammatoire élective, non pas des hépatocytes lobulaires, mais des cellules des canaux de Hering.

Ces ictères cholostatiques sont d'excellent pronostic et relèvent d'un traitement visant à débloquer les canaux biliaires.

d) Formes graves

L'ictère grave d'emblée (atrophie jaune aiguë du foie) emporte le sujet en une semaine; après un début brutal infectieux (frissons, fièvre à 40°) avec des épistaxis, une éruption purpurique apparaît l'ictère, jamais très intense. Le syndrome hémorragique se précise, les signes nerveux (alternatives

d'agitation et de torpeur) aboutissent bientôt au coma terminal. De jour en jour, le volume du foie diminue. Anatomiquement, il est jaune chamois, ferme, extraordinairement atrophié, flottant dans sa capsule.

Plus souvent, la malignité n'apparaît qu'après une période de jaunisse brutale. C'est souvent vers la deuxième semaine que s'aggrave l'ictère catarrhal. Les imprudences (lever précoce, régime fantaisiste, exposition au froid) facilitent cette évolution dramatique.

Plus rarement, un ictère catarrhal se prolonge et aboutit à un tableau de cirrhose hydropigène (ascite, gros foie dur, grosse rate, circulation collatérale, hémorragies digestives). Cette évolution vers la cirrhose méta-ictérique est favorisée par une tare antérieure (alcoolisme principalement).

e) Formes sans ictères

Les formes frustes, sans jaunisse, réalisant un état digestif fébrile avec ou sans gros foie, sont très fréquentes. Elles sont souvent méconnues et jouent un rôle de premier plan dans la diffusion de la maladie. On doit les soupçonner lorsque, après une "grippe intestinale", se prolonge une asthénie intense. On doit alors demander des tests hépatiques, car ces formes sont tout aussi capables que l'ictère catarrhal d'induire un ictère grave.

-:-

DIFFICULTE DU DIAGNOSTIC

-:-

L'étude soigneuse des antécédents peut orienter vers une hépatite d'origine médicamenteuse, toxique ou vers une leptospirose. Un malaise intestinal précède habituellement de quelques jours ou semaines l'hépatite virale. L'anorexie peut être complète. Le seul fait de penser à la nourriture peut provoquer des nausées. La plupart des malades sont somnolents, ont une répulsion pour le tabac et se plaignent de céphalées intenses. Ces symptômes ne sont naturellement pas spécifiques. L'un des premiers signes évocateurs est l'augmentation de volume de quelques ganglions lymphatiques sus-claviculaires. Le début de la période d'état est marqué par l'apparition de la fièvre et de frissons. A cette phase une palpation soigneuse retrouve une hypertrophie et une sensibilité hépatique.

L'ictère n'est pas le signe principal. C'est dans l'hypothèse la plus favorable, l'un des derniers symptômes à apparaître. Dans plus de la moitié des cas, il ne se manifeste pas. Un ictère peut naturellement avoir des causes très diverses. La splénomégalie oriente plus vers une hépatite virale que vers une rétention biliaire. La mononucléose, si elle peut être affirmée, ne peut pas être éliminée par la seule réaction de Paul et Bunnel. L'ictère hémolytique se caractérise par l'anémie, la présence d'urobiline dans les selles, l'absence de bile dans les urines,

et le résultat positif du test de Coombs. L'hépatite virale est caractérisée par une cholostase. L'atteinte cellulaire hépatique explique la stase biliaire et l'arrêt de la sécrétion dans les canalicules. La bilirubinurie est un signe précoce et fréquent.

L'altération des tests hépatiques démontre l'existence de lésions parenchymateuses mais n'est pas spécifique. Ces tests ne sont d'ailleurs pas toujours positifs, même quand la maladie est évidente. Les dosages des transaminases, SGOT et SPGT associés au thymoltest, sont peut être les réactions biologiques les plus utiles. Afin d'éviter des frais, on peut ne pas demander d'autres examens complémentaires. Lorsque le dosage des transaminases SGOT donne un résultat de 40 à 50 unités par ml, il est recommandé de pratiquer de nouveaux examens quelques jours après. Si le niveau s'élève, le malade doit être considéré comme contagieux ; s'il est stable le patient peut être atteint d'une maladie hépatique chronique. Tous ces tests sont en fait plus utiles pour préciser l'existence ou l'absence de lésions chroniques après sédation des signes cliniques. Une biopsie à l'aiguille montrera une inflammation du lobule, des canaux-portes et des sinusoïdes, avec augmentation de volume des nucléoses et prolifération des cellules de Kupffer.

La mise au point des techniques d'isolement et d'identification des virus devrait permettre un diagnostic précoce. En effet, la présence du virus dans le sang est certaine à la phase d'incubation de la maladie.

La durée normale de l'hépatite virale est de 2 à 8 semaines chez les adultes et de 1 à 3 semaines chez les enfants. La rechute est

fréquente si le patient reprend son activité trop tôt. Il existe une forme foudroyante heureusement exceptionnelle qui peut provoquer la mort dans un délai minimum de 10 jours ; une évolution moins aiguë peut amener le décès dans un délai de 3 à 8 semaines. Le taux de mortalité précoce peut atteindre 10 p.cent chez des malades débiles ou souffrant déjà d'une affection hépatique. Les complications neurologiques sont multiples : parmi les plus graves, citons le coma hépatique mortel et l'encéphalite à inclusions heureusement rares. La pancytopénie, parfois sévère, serait provoquée par une réaction d'auto-immunité. Ce syndrome peut être fatal même lorsqu'il est associé à une hépatite bénigne ou déjà en involution. Ainsi on a constaté que des décès dus, à un purpura thrombocytopénique survenaient au moment où la guérison de l'hépatite virale paraissait se produire.

De même que dans toutes les autres affections aiguës, des lésions rénales peuvent apparaître. Au cours d'une épidémie d'hépatite infectieuse en Corée, d'importantes modifications glomérulaires ont été démontrées au début de l'ictère. Certains malades étaient atteints de protéinurie passagère et d'hématurie microscopique. Des biopsies ont permis, alors que l'ictère avait disparu et que les tests hépatiques étaient normaux, de mettre en évidencr une aggravation des lésions glomérulaires. L'hépatite chronique "subaiguë" est une complication de l'infection virale et se caractérise par une destruction progressive et totale du parenchyme hépatique. Dans 60 p.cent des cas, elle est mortelle au bout d'une année ou deux. Dans les autres cas, elle donne un syndrome caractérisé par des adhérences péri hépatiques et une cirrhose post-nécrotique. Ces cirrhoses post hépatiques

et post-nécrotiques sont souvent prises à tort pour des cirrhoses biliaires primitives et sont en fait dues à l'évolution lointaine de l'hépatite virale. Les grains "de sclérose" ont des dimensions inégales et sont généralement de taille supérieure à ceux de la cirrhose de Laënnec toujours égaux entre eux. Les malades sont asthéniques, inquiets et ressentent au moindre effort une douleur de l'hypocondre droit.

Le nombre des cirrhoses non alcooliques augmente actuellement. Peut-être est-ce dû à une augmentation de fréquence des formes chroniques de l'hépatite virale ? Les tests habituels ne sont pas nécessairement perturbés au début et l'étiologie virale peut facilement passer inaperçue. L'hépatite virale entraîne aussi une augmentation persistantes des bêta lipoprotéines du sérum qui peut, à distance, favoriser une affection coronaire. La maladie peut compliquer la grossesse. Elle est plus fréquente au cours du dernier trimestre. Le retentissement hépatique de la grossesse rend le diagnostic plus difficile. L'infection est grave chez la femme enceinte et peut entraîner un coma hépatique ou une nécrose hépatique totale. Les cas mortels sont observés au cours des épidémies. L'atrophie hépatique, au cours de la grossesse, n'est peut être pas entièrement due à l'infection virale. L'hépatite virale "subaiguë" maternelle peut être la cause de la formation, chez l'enfant, de cellules hépatiques géantes. Le virus semble subir, soit dans les tissus maternels, soit lors de son passage à travers la barrière placentaire, une transformation telle, qu'il peut entraîner une altération importante du foie du foetus, mais n'est pas capable de provoquer une hépatite virale.

-:-

DEUXIEME PARTIE

-:-

MECANISME DE L'ICTERE

-:-

A/ Les théories habituellement admises

Jusqu'ici les études en microscopie optique des lésions des hépatites virales ictérigènes ont été des plus variées : les auteurs ont particulièrement décrit, tantôt des lésions inflammatoires interstitielles, tantôt des lésions cellulaires dégénératives, alors qu'au contraire Guy ALBOT insistait depuis 1931 sur l'importance d'une lésion de fond, réactionnelle et non dégénérative : la clarification cellulaire généralisée.

Les divergences entre les diverses descriptions furent probablement aggravées par le fait qu'il existe des lésions différentes suivant la période où le prélèvement fut effectué et suivant la forme, courte ou prolongée de l'hépatite. C'est pourquoi on peut confronter les aspects histologiques microscopiques et ultramicroscopiques avec les anomalies biologiques contemporaines du prélèvement, avec l'allure de la maladie avec le moment du prélèvement.

Enfin, les diverses théories émises sur la pathogénie des ictères par hépatite ont été souvent déductives et fonction de l'idée que se faisaient les différents auteurs du méta-

bolisme normal de la bilirubine. Nous verrons comment les lésions cytologiques observées dans certains cas peuvent étayer, ou au contraire infirmer, ces différentes théories pathogéniques. En effet, le mécanisme de l'ictère n'est pas identique à toutes les périodes de la maladie, à cet égard la confrontation entre les lésions histologiques ultramicroscopiques, les troubles biologiques et la notion de l'époque du prélèvement éclaire le problème particulier de la pathogénie de l'ictère par hépatite virale.

Avant toute description, nous rappellerons les opinions les plus courantes sur la pathogénie de cet ictère.

RAPPEL DES THEORIES SUR LE MECANISME DE L'ICTERE

1) L'ictère par cholostase extra-hépatique

Le mécanisme de cet ictère ne mérite une place ici qu'à titre de comparaison avec les théories suivantes. Il semble simple : l'obstruction engendre une augmentation de pression à l'intérieur des canaux et capillaires biliaires ; celle-ci provoque le reflux des pigments biliaires dans la circulation sanguine par divers mécanismes simultanés ; refoulement vers le pôle sanguin de la sécrétion cellulaire, reflux de bile dans le sinusoïde par suite de nécroses bilieuses en foyer ou de communications canaliculo-interstitielles.

2) Mécanisme de l'ictère au cours des hépatites

Les diverses théories varient suivant les conceptions des auteurs sur la physiologie de la sécrétion de la bilirubine.

a) Théorie de Ivan PAVEL

Cette théorie repose sur la conception de l'auteur qui admet, pour la sécrétion de la bilirubine, un double processus de filtration puis de réabsorption.

D'après elle, la cellule hépatique ne joue aucun rôle dans la pigmentogénèse qui se produit dans la cellule de Kupffer ; de celle-ci, les pigments biliaires passeraient, entre les cellules hépatiques dans le capillicule biliaire ; dans ce capillicule biliaire, la bile se concentrerait par suite de la réabsorption d'eau par les cellules hépatiques; cette réabsorption créerait une aspiration qui favoriserait la filtration au niveau des cellules de Kupffer. Cette théorie suppose donc que les branches intercellulaires des capillicules fassent communiquer directement ceux-ci avec les espaces de Disse. D'où l'intérêt de connaître exactement la structure de ces capillicules biliaires chez le sujet normal et de savoir si, oui ou non, ils communiquent directement avec la fente de Disse et le sinusoïde.

Dans l'ictère par hépatite (ou ictère dynamique) la lésion cellulaire entraînerait la suspension de la réabsorption exercée sur le filtrat ; l'absence de réabsorption entraînerait la cessation de l'aspiration, puis un arrêt de la filtration au niveau du capillaire sanguin. L'apparition de l'ictère serait due à la persistance fonctionnelle des cellules de Kupffer et au déversement direct des pigments dans la circulation, sans avoir besoin pour cela de l'intervention de la cellule hépatique.

b) Théories découlant de la conception qui admet, dans l'excrétion de la bilirubine, un rôle de la cellule hépatique

Pour beaucoup d'auteurs, la communication directe entre espace de Disse et capillicule biliaire serait exceptionnelle ; les pigments biliaires seraient formés dans la cellule hépatique et excrétés par elle dans le capillicule. Pour expliquer l'ictère par hépatite sur la base de ce mécanisme physiologique, plusieurs théories ont été émises :

- théorie de la rupture canaliculo-interstitielle (STADELMANN, HARLE, Noël FIESSINGER, EPPINGER). La nécrobiose des cellules hépatiques provoquerait entre capillicules biliaires et capillaires sanguins des fissures par où s'écoulerait la bile.

- Théorie de la rupture ampullaire (WATSON et HOFFMAUER) c'est au niveau de l'ampoule de la pièce intermédiaire de Héring que les éléments de la bile passeraient dans les espaces tissulaires, les vaisseaux lymphatiques et la circulation sanguine.

- Théorie de l'obstruction du canal de Héring (J. CAROLI, A. PARAF et J. ESTEVE) l'ictère serait la conséquence d'une obstruction mécanique des canaux biliaires, située à la périphérie du lobule, à un niveau plus ou moins voisin de la pièce intermédiaire de Héring, par suite d'une compression extrinsèque ou d'une altération des cellules de revêtement. Il s'ensuivrait une régurgitation des éléments de la bile de même type qu'au cours des obstructions biliaires extra-hépatiques.

- Théorie de l'inhibition sécrétoire (M.BRULE, OERTEL, I.N. DUBIN) : la cellule lésée per-

drait la possibilité d'extraire la bilirubine du sérum, de sécréter la bile dans les capillicules et de maintenir le flux biliaire à la pression normale.

Les dilatations capilliculaires et les thrombi biliaires centro-lobulaires qui constituent le seul argument de la théorie obstructive peuvent trouver une explication différente. Pour I.N. DUBIN et PETERSON, la localisation centro-lobulaire des lésions cellulaires maxima et des thrombi biliaires résulterait, aussi bien au cours des hépatites que de la cholostase, de facteurs relevant purement de la dynamique des fluides.

Le premier facteur, le flux hépatique (ou encore la masse de bile en un point du capillicule) augmente du centre vers la périphérie du lobule en fonction du nombre des cellules hépatiques situées en amont de ce point.

Le second facteur, la rapidité du flux biliaire dépend d'une part du volume du flux hépatique et d'autre part, du calibre du canal et de la résistance de la paroi.

Le troisième facteur est complexe et réunit les forces qui s'opposent à la progression de la bile ; elle sont au nombre de trois. Il y a d'abord la pesée des cellules constituant la paroi du capillicule qui s'oppose à la béance de ce capillicule et engendre une contre pression rétrograde : cette contrepression croît de la périphérie vers le centre du lobule en fonction du nombre des cellules hépatiques situées en aval du point considéré. Ensuite, c'est la viscosité de la bile qui engendre une résistance à la progression, elle aussi croissante de la périphérie vers le centre du lobule. Enfin s'y surajoute le degré de

pression à l'intérieur du canal biliaire interlobulaire qui, lui, se répartit également dans toutes les régions du lobule. La somme de ces trois forces sera donc, comme les deux premières plus grande au centre qu'à la périphérie du lobule. Si ces forces de contre-pression au flux biliaire augmentent, les cellules hépatiques peuvent répondre par une augmentation de la pression du flux hépatique, mais seulement jusqu'a un certain "niveau critique de pression" à partir duquel le flux biliaire cessera (en général 30 cm d'eau).

Dans la cholostase la pression à l'intérieur du système biliaire est augmenté et égale dans toutes les parties du lobule ; mais les deux autres forces de contre-pression (pesée des parois du capillicule et viscosité de la bile) étant toujours plus fortes au centre du lobule, la somme des contre pressions le sera également ; c'est pourquoi l'inhibition de la sécrétion et les signes de stase biliaire seront prédominants au centre du lobule.

Dans les ictères par hépatite l'altération des cellules hépatiques est diffuse et également répartie à toutes les zones lobulaires; mais l'énergie de sécrétion du flux hépatique diminuée va se heurter à des forces de contre pression subnormales et plus fortes au centre du lobule qu'à la périphérie : c'est donc au centre du lobule que la pression de sécrétion du flux hépatique tombera en dessous de la somme des forces de contre pression, ainsi même en l'absence d'obstruction intrahépatique, on observera des signes histologiques centro-lobulaires de stase biliaire.

o

Nous verrons au cours des trois études qui vont suivre qu'il est possible de s'approcher de la solution des problèmes que nous venons d'exposer, d'abord par l'étude simultanée des méthodes les plus fines de la microscopie optique et de la microscopie électronique, ensuite par la confrontation de ces données morphologiques avec les résultats de l'étude biologique complète et périodique du fonctionnement hépatique. Ceci nous permettra in fine, de proposer une explication schématique de la génèse de l'ictère selon la période et la variété d'hépatite virale considérée.

B/ Ia théorie de Guy ALBOT et de A.M.JEZEQUEL

Il y a lieu de distinguer dans les lésions histologiques des ictères par hépatite virale les anomalies des formes de durée brève et celles des formes prolongées. Dans les études histologiques publiées jusqu'ici, les dernières sont en majorité et les premières peu nombreuses : il est, en effet, rare d'avoir à pratiquer une ponction-biopsie du foie dans les premiers jours d'un ictère viral léger.

Nous parlerons ici, des lésions de ces ictères courts par hépatite légère qui réalisent les meilleures conditions pour comprendre le mécanisme de l'ictère et de l'hyperbilirubinémie.

Matériel et technique

Pour cette étude Guy ALBOT et Melle JEZEQUEL ont examiné simultanément par la clinique, la biologie, la microscopie optique et la microscopie électronique, trois malades atteints d'ictères viraux.

Pour la biologie, tous les malades ont subi des épreuves dites de "traversée" (épreuve de la galactosurie provoquée couplée avec celles de la diurèse et de l'hippuricurie) des épreuves de floculation (Mac LAGAN, KUNKEL, HANGER, GROS, R.C.T., R.A.C.) une bromesulfonephtaléine avec étude de la clearance selon la technique de NYS-CAROLI, les dosages de la cholestérolémie, de la protidémie et des phosphatures alcalines du sérum, l'électrophorèse des protides.

Pour la microscopie optique, chaque biopsie prélevée par drill a été fixée au Bouin alcoolique, au liquide de Regaud, au liquide de Carnoy et colorée au trichrome de Masson, au carmin de Best, à l'hématoxyline de Regaud pour les mitochondries et au vert de méthyle pyronine pour les ribonucléines.

Pour la microscopie électronique des fragments de foie d'un millimètre cube environ ont été, immédiatement après la biopsie, fixés dans une solution de tétroxyde d'osmium à 2 p.cent tamponnée au véronal sodique (selon PALADE). Fixés pendant une heure trente, ils ont été deshydratés à l'alcool et inclus au méthacrylate de butyle. Les coupes ont été faites à l'ultramicroscope Porter-Blum et examinées au microscope R.C.A. EMU 3 B et au microscope Siemens-Elmiskop I. Pour éliminer dans la mesure du possible les hasards du prélèvement, on a examiné dans chaque cas une moyenne de 5 à 7 blocs.

-:-

DESCRIPTION CYTOLOGIQUE

-:-

Rappelons tout d'abord les caractères généraux de ces foies, en microscopie optique.

L'impression dominante est celle du polymorphisme. On voit côte à côte des cellules clarifiées et même parfois ballonisées, des cellules régénératives petites, foncées, parfois étoilées, riches en glycogène et en ribonucléines et de place en place, des cellules en dégénérescence acidophile qu'il est très rare de voir évoluer, dans les formes bénignes, vers les corps acidophiles et les nécroses acidophiles en foyer. Il est classique également de signaler la prolifération et la mobilisation de certaines cellules de Kupffer et l'infiltration quelquefois importante des espaces porte par des cellules mononuclées. Quant aux thrombi biliaires, on en observe surtout dans les régions centro-lobulaires ; mais ils sont relativement rares et peu volumineux.

Nous comparerons avec les précédents, les aspects observés en microscopie électronique.

Jusqu'ici les auteurs qui ont étudié cette question se sont limités à la description de certains points particuliers. C'est ainsi que BRAUNSTEINER (1957) s'est cantonné à la description de formations ou "corpuscules élémentaires" qu'il interprète comme des images

de virus et qui pourraient n'être que des produits de dégradation cellulaire. Ultérieurement COSSEL (1959) signale la disparition des microvillosités des cellules hépatiques et décrit des modifications des sinusoïdes et de l'espace de Disse qu'il considère, d'ailleurs, comme réactionnelles et secondaires aux lésions virales des cellules hépatiques. Enfin, SCHAFFNER et POPPER (1959) considèrent également la lésion hépatique cellulaire comme cause de l'ictère : ils opposent les hépatites virales où, malgré les altérations cytoplasmiques les microvillosités des cellules hépatiques seraient en général conservées, aux obstructions biliaires extra et intra-hépatiques dans lesquelles la disparition complète des microvillosités expliquerait la genèse de l'ictère en l'absence de lésions cytologiques autres.

A/ Aspects initiaux

Bien que l'exiguité de fragment prélevé pour la microscopie électronique limite le champ d'observation le trait le plus frappant, ici comme en microscopie optique, est le polymorphisme des aspects cytologiques. Parmi eux les uns sont communs à l'ensemble des hépatites parenchymateuses diffuses et les autres semblent particuliers aux hépatites virales.

1°- Signes communs à l'ensemble des hépatites parenchymateuses

Ces signes sont l'expression ultramicroscopique de la clarification cellulaire observée en microscopie optique.

a) La vacuolisation et l'ergastoplasme

Phénomène de réaction cellulaire élémentai-

re, cette vacuolisation fut observée dans le Kwashiorkor par Ch. ROUILLER (1959) et par nous-mêmes avec Ch. NEZELOF (1960) au cours des hépatites parenchymateuses diffuses alcooliques et virales. Elle se produit aux dépens de l'ergastoplasme dont les vésicules dilatées, sont pauvres en ribosomes (grains de ribonucléoprotéines). Cette dilatation progressive aboutit à la formation de vastes lacunes à contenu amorphe et réduit le cytoplasme à de fines travées, passant ainsi de l'aspect de "clarification" à celui de la nécrose ballonisante".

b) L'augmentation de volume et la clarté des mitochondries

A cette vacuolisation est toujours associé un aspect particulier des mitochondries ; celles-ci sont plus claires et plus grosses que normalement. A mesure que la vacuolisation progresse, la matrice des mitochondries devient de moins en moins dense, si bien qu'au stade de la nécrose ballonisante, mitochondries et contenu cellulaire semblent avoir la même densité optique. Cet aspect déjà signalé par Ch. ROUILLET (1957) au cours du jeûne expérimental et dans les hépatomes humains, n'est pas dû à un artéfact car toutes les cellules ne sont pas atteintes en même temps et au même degré et l'on trouve parfois côte à côte des cellules d'aspects très différents.

c) Modification des membranes cellulaires

Sur toute la surface cellulaire, et plus particulièrement dans les clarifications accentuées où la cellule semble repousser ses voisines, la membrane est pauvre en microvillosités et semble épaissie. Cet épaississement

apparent résulte du refoulement d'une mince bande cytoplasmique dense à la périphérie de la cellule les membranes des deux cellules contiguës semblent accolées : les capillicules biliaires sont difficilement identifiables.

Ces altérations de la membrane qu'avec Ch. NEZELOFF, Guy ALBOT a décrites en 1960 dans la clarification cellulaire, ne sont pas exclusivement associées à la vacuolisation de l'ergastoplasme. Elles représentent certainement un facteur important dans les perturbations des épreuves biologiques. Leur signification pathologique est certaine car, dans la même biopsie on ne les retrouve pas au niveau des cellules normales ou régénératives. Elles s'opposent à la dilatation de l'espace intercellulaire observée couramment dans la cholostase extra-hépatique. Il ne semble pas s'agir d'une lésion spécifique de l'ictère puisqu'on la trouve dans les hépatites parenchymateuses non ictérigènes.

2°- Signes particuliers aux hépatites virales

a) Organisation du reticulum endoplasmique en "masses feuilletées" agranulaires

Il ne s'agit pas ici d'une dilatation avec raréfaction des ribosomes comme dans la vacuolisation de l'ergoplasme, mais bien d'une véritable transformation du réticulum : il se constitue en effet de vastes plages où le réticulum agranulaire est disposé en amas concentriques ou en bandes parallèles : elles envahissent le cytoplasme et repoussent les mitochondries dont la densité est fortement diminuée.

On observe très rarement quelques ribosomes

à la surface de ce reticulum. Le hyaloplasme des cellules est par ailleurs homogène et ne contient pas de ribosomes libres.

Des aspects voisins ont déjà été décrits sous le nom de Nebenkern, dans de nombreux organes normaux ou anormaux (F. HAGUENAU, 1959). Dans le foie, on ne les observe que dans des conditions pathologiques. Ch. ROUILLER (1957) les signale dans les hépatomes humains: mais à l'inverse de ce que décrit Guy ALBOT, ces formations sont très riches en ribosomes. Ch. OBERLING, Ch. ROUILLER et A.M. JEZEQUEL observent au cours de diverses intoxications (tétrachlorure de carbone, phosphore)en même temps que la stéatose, une prédominance du reticulum endoplasmique agranulaire et une raréfaction des ribosomes avec une forte diminution de la basophilie cellulaire en microscopie optique. Enfin, divers auteurs ont observé au cours de l'administration de substances cancérigènes hépatiques telles que le D.A.B. ou jaune de beurre (PORTER et BRUNI) et le D.M.B.A. ou diméthymitrosamine (M. EMMELOT et BENEDETTI) l'apparition dans les 24 heures de semblables formations.

Cette modification cytologique ne s'observe pas seulement en pathologie expérimentale mais aussi spontanément ; c'est le cas des Rats "Gunn" qui sont ictériques par suite d'une incapacité congénitale de conjuguer la bilirubine avec l'acide glycuronique et aussi de certains malades atteints de maladie de Gilbert (NOVIKOFF et ESSNER). On sait qu'ARIAS pense que cette incapacité est due à la déficience d'une transférase, normalement liée aux microsomes (fraction obtenue au cours des ultra centrifugations et constituée en grande partie de structures ergastoplasmiques) ; mais ce fait n'est pas admis par tous (FOULK et

coll. SCHMITT et HAMMAKER, Ch. ROUILLER (communication personnelle).

Seules donc, des recherches ultérieures pourront nous dire si, dans les stades initiaux des ictères viraux, les masses feuilletées de réticulum agranulaire sont, ou non, en rapport avec un défaut enzymatique : pour l'instant on ne peut pas en préciser la nature. Il est intéressant de noter que, ici comme dans de nombreuses autres circonstances, le réticulum endoplasmique apparaît comme un élément des plus "sensibles" de la cellule hépatique.

De toute façon la signification de ces masses de réticulum endoplasmique agranulaire, qui coïncident avec un épaississement de la membrane cellulaire, est nettement pathologique ; elles s'observent dans les cas où le prélèvement fut pratiqué très précocement si bien qu'on pourrait penser qu'elles sont, comme en pathologie expérimentale d'apparition précoce et contemporaines de la maladie virale causale. Il est difficile d'affirmer à quoi elles correspondent en microscopie optique. Peut-être représentent-elles le stade de nécrose acidophile et évoluent-elles ultérieurement vers la dégénérescence homogène atrophique.

b) Comportement des autres organites (microbodies et lysosomes)

On aborde ici une question encore très discutée. L'isolement de la fraction des "lysosomes" par ultra-centrifugation a permis à De DUVE d'y localiser la phosphatase acide. Celle-ci donne en microscopie optique une réaction prédominante au niveau de granules du pôle cellulaire biliaire et NOVIKOFF et

col. (1956) ont assimilé ces granules vus en microscopie optique aux "corps denses péribiliaires" décrits en microscopie électronique par ROUILLER (1954) et aux lysosomes de la fraction obtenue par ultra-centrifugation. Pour NOVIKOFF et ESSNER, il s'agirait d'organites de transport cellulaires, chargés de différents enzymes et spécialisés dans le transfert de la bilirubine conjuguée.

Ch. ROUILLER et BERNHARD (1956) ont signalé la fréquence des "microbodies" dans les cellules en régénération, leur étroite association avec les mitochondries, ainsi que la présence dans leur matrice de quelques formations qui seraient des ébauches de crêtes mitochondriales ; ils ont interprété ces microbodies comme des précurseurs des mitochondries tandis que NOVIKOFF et ESSNER pensent que "la plupart sinon tous les microbodies sont des lysosomes".

Cependant ces formations ne sont pas toutes morphologiquement identiques ; on peut observer des granules homogènes à membrane simple de 0,4 environ, avec une structure centrale plus dense correspondant à la description de ROUILLER et BERNHARD et enfin, des corps hétérogènes correspondant aux lysosomes, de taille variable visiblement chargés d'amas pigmentaires denses et à localisation juxta-canaliculaire prédominante.

Dans l'état actuel des recherches on n'est pas en mesure de dire si ces termes différents désignent un seul et même organite ; mais pour la commodité de la description les deux termes correspondent.

c) Présence de lacunes avec inclusions foncées lamellaires

Ces aspects rappellent tout à fait ceux que

l'on observe couramment dans les cholostases extrahépatiques accentuées ; les lacunes sont de taille variable, isolées ou confluentes ; leur paroi est mal définie ; leur contenu apparaît sous forme d'amas denses disposés en lamelles un peu tourbillonnantes ou en aiguilles. Il s'agit là, probablement, de résidus lipidiques persistant après solubilisation des pigments biliaires. Ces formations sont relativement peu abondantes et peu volumineuses, en tous cas beaucoup moins que dans les ictères cholostatiques et dans les formes tardives de l'hépatite virale. Elles s'observent tantôt dans les cellules clarifiées, tantôt dans les cellules d'apparence normale et ne se voient presque jamais associées à des masses feuilletées de reticulum agranulaire ou à des phénomènes de régénération.

On sait que, au cours des cholostases, on observe des transitions entre les lysosomes et ces inclusions appelées couramment inclusions bilieuses.

d) Présence de corpuscules denses dans les noyaux

Il est fréquent d'observer, aussi bien dans les noyaux des cellules altérées que dans ceux des cellules régénératives, de petites masses bien distinctes du nucléole et plus denses que lui.

Ces masses intranucléaires se voient fréquemment dans certaines cellules tumorales (DOURMASHKIN et BERNHARD) et au cours de la cholostase humaine (ISARD). Les circonstances d'apparition de ces inclusions sont très variées et leur signification n'est pas connue pour l'instant.

e) Modifications des capillicules biliaires

Les capillicules biliaires n'ayant pas de paroi propre, leurs modifications sont les modifications des cellules hépatiques qui les limitent : toutefois parmi les éléments de ces cellules il en est trois qui contribuent plus particulièrement à la constitution des capillicules biliaires et qui présentent chacun des altérations qui méritent d'être discutées : ce sont la membrane cellulaire, les microvillosités et les desmosomes.

Les membranes cellulaires et les microvillosités présentent des aspects différents selon les cellules considérées. Au niveau des cellules clarifiées par vacuolisation de l'ergastoplasme, les capillicules biliaires sont difficilement repérables par suite de l'augmentation de taille de l'hépatocyte qui refoule les cellules voisines et de la densification de sa membrane. Au niveau des cellules normales ou d'aspect régénératif, les capillicules biliaires sont petits, peu nombreux, de structure normale avec des microvillosités abondantes. Enfin, dans les zones où les cellules normales ou peu altérées contiennent des inclusions bilieuses, certains capillicules biliaires sont un peu dilatés avec des parois un peu épaissies et très pauvres en microvillosités ; leur lumière est remplie d'amas biliaires identiques à ceux que l'on observe à l'intérieur des cellules adjacentes, témoignant ainsi d'un encombrement biliaire discret : à plusieurs reprises, Guy ALBOT a observé des séquestres biliaires migrant du cytoplasme de la cellule dans la lumière du capillicule.

On sait qu'entre toutes les cellules épithéliales peuvent exister des zones d'accolement

appelées "desmosomes". Entre les cellules hépatiques, ces desmosomes apparaissent sous forme d'un épaississement plus foncé de chacune des deux membranes voisines et contribuent à délimiter le territoire du capillicule biliaire et à la séparer des autres espaces intercellulaires et de l'espace de Disse. Or, ici, même au niveau des capillicules biliaires dilatés, les desmosomes intacts maintiennent la cohésion intercellulaire et il n'y a pas de communication directe entre capillicules biliaires et espaces de Disse.

f) Signes de régénération débutante

Dans certaines cellules riches en glycogène, la disposition des organes cytoplasmiques est très particulière. Les mitochondries, l'ergastoplasme et les microbodies se disposent en amas le long de la membrane nucléaire et de la membrane cellulaire ou en bandes à travers le cytoplasme. Cet aspect a déjà été décrit par BERNHARD et ROUILLER après hépatectomie partielle chez le Rat et par CAMAIN, ROUILLER et DUPIN à la phase de guérison de Kwashiorkor. Par leur richesse en ergastoplasme (support de la basophilie observée en microscopie optique) et par l'abondance du glycogène, ces cellules correspondent bien aux cellules foncées, basophiles, étoilées ou non, considérées par CAMERON, par G. ALBOT et Ch. NEZELOFF comme des éléments de régénération.

Ces cellules de régénération, de fréquence variable selon les cas, sont intriquées avec les cellules lésionnelles. Il peut s'agir soit d'un aspect de transition entre lésion et régénération cellulaire, soit d'une régénération imparfaite.

g) Tuméfaction modérée des cellules de Kupffer

La réaction des cellules de Kupffer s'oppose ici par deux caractères à celle décrite dans les formes prolongées. D'abord les cellules de Kupffer tuméfiées ne sont pas très fréquentes : on peut cependant en observer quelques-unes, très volumineuses, groupées à deux ou trois, intriquées les unes dans les autres, occupant toute la lumière du sinusoïde et comprimant l'espace de Disse qui devient virtuel. Ensuite, elles ne contiennent pas d'inclusions bilieuses importantes comme dans les formes prolongées ; mais à part quelques petites mitochondries normales et un appareil de Golgi bien développé on y trouve des inclusions particulières de toutes tailles, homogènes ou hétérogènes, parfois chargées de ferritine.

La signification et l'évolution de ces dernières formations sont encore obscures : elles ressemblent à celles décrites par HAMPTON dans l'hépatocyte après injection rétrograde de sulfure de mercure et aux corpuscules décrits par de MAN et coll. dans les cellules de Kupffer des Rats ayant reçu des injections intrapéritonéales de Dextran. Pour NOVIKOFF et ESSNER, pour de MAN, ces corpuscules seraient des lysosomes analogues aux cytosomes décrits par SCHULZ dans les macrophages du poumon et contiendraient, entre autres, de la "phosphatase acide", il s'agirait donc ici d'organites de transport ou de stockage intracellulaire.

h) Anomalies de la frontière entre lobule et espace porte

Le hasard des prélèvements faits à plusieurs

reprises par Guy ALBOT a permis d'étudier la zone frontière entre le lobule et les espaces portes.

Dans les mailles du tissu périphérique de l'espace porte, on note la présence de quelques lymphocytes, plasmocytes et histiocytes macrophages, dans lesquels se trouvent des inclusions semblables à celles décrites dans les cellules de Kupffer.

Les petits canaux biliaires (canaux de jonction) qui ont été intéressés par les coupes sont bordés par des éléments cellulaires de type cylindrique qui diffèrent nettement des cellules hépatiques. Leur taille est plus petite ; le volume de leur cytoplasme par rapport au noyau est plus réduit ; les mitochondries, sont claires et peu nombreuses ; dans le cytoplasme clair existent de très fines zones fibrillaires. Dans l'ensemble, ces cellules apparaissent sensiblement normales avec leur membrane basale bien marquée, leur intrication habituelle et les microvillosités importantes qu'elles envoient dans la lumière du canal ; toutefois, on note de place en place, quelques inclusions denses qui rappellent celles que nous avons décrites dans les cellules hépatiques et interprétées comme des amas de bile et de lipoprotéines. Il semble donc qu'il existe au niveau des parois de certains canaux biliaires des phénomènes discrets de surcharge ; mais la vacuité de la lumière et la structure normale des microvillosités permettent d'éliminer tout au moins pour les stades de début, l'hypothèse pathogénique d'une cholostase consécutive à l'obstruction du canal de Héring.

B/ Aspects de la phase de guérison des formes de courte durée

On retrouve dans ce cas certains aspects décrits plus haut, notamment les cellules clarifiées et les cellules de régénération abondantes ainsi que l'infiltration cellulaire des espaces portes. Au contraire, on ne retrouve dans aucune cellule de masses de réticulum agranulaire et la surcharge bilieuse intracellulaire est peu importante. En quelques endroits, une rupture de la membrane cellulaire permet l'irruption de certains éléments cellulaires du cytoplasme vers la fente de Disse et la circulation sanguine. Ces ruptures qui n'existaient pas à la phase initiale et que nous retrouverons beaucoup plus accentuées et fréquentes dans les formes prolongées illustrent le nettoyage cellulaire propre à la période de guérison des ictères viraux.

o

On trouve dans la description qui précède, de nombreux aspects lésionnels ou régénératifs qui ne sont pas toujours propres aux hépatites virales : de la comparaison avec les hépatites parenchymateuses diffuses subaiguës non ictériques (alcooliques, par exemple) et avec la cholostase extra-hépatique on peut préciser les caractères plus particuliers à l'hépatite virale.

C'est ainsi que dans les hépatites parenchymateuses alcooliques subaiguës, on trouve comme ici des cellules clarifiées avec vacuolisation de l'ergastoplasme ; mais lysosomes et microbodies y sont assez nombreux ; et surtout on n'a jamais observé de stockage bilieux intracellulaire ni de masses de réticu-

lum endoplasmique agranulaire enfin les cellules régénératives riches en glycogène sont beaucoup moins abondantes.

Au contraire, au cours de la cholostase extra-hépatique on trouve, comme ici, le stockage de masses bilieuses intra-cytoplasmiques ; mais il est beaucoup plus accentué et les capillicules sont beaucoup plus dilatés ; enfin on n'a pas observé de masses feuilletées de reticulum agranulaire.

De cette comparaison un peu brève, il semble donc que les aspects les plus particuliers de l'hépatite virale soient, d'une part la précocité et la fugacité d'apparition des masses de réticulum agranulaire et, d'autre part, la précocité, l'importance et la persistance des phénomènes de régénération : tous éléments qui semblent plaider en faveur d'un processus physio-pathologique intracellulaire et non pas d'un processus mécanique extra-cellulaire.

Ces précisions sur les lésions cytologiques précoces des ictères viraux, sur leur association et leur évolution respective dans le temps permettent d'aborder deux problèmes pathogéniques importants ; celui de la nature des lésions de base des ictères viraux, celui de la pathogénie de la jaunisse et de l'hyperbilirubinémie au cours des stades précoces de ces ictères.

1°- La lésion de base des ictères viraux :

Il n'est pas douteux que la lésion fondamentale est une hépatite parenchymateuse diffuse avec deux aspects cellulaires prédominants : d'une part la "clarification cellulaire" visible en microscopie optique qui, en

microscopie électronique, se traduit par une vacuolisation de l'ergastoplasme, une raréfaction des grains de ribonucléoprotéine et une densification des membranes cellulaires ; d'autre part, la dégénérescence acidophile (ou dégénérescence homogène atrophique) observée en microscopie optique qui, ici, se caractérise par l'apparition dans le cytoplasme de masses de réticulum agranulaire.

Il y a lieu de préciser l'évolution dans le temps de ces lésions d'hépatite parenchymateuse et leurs rapports avec les phénomènes régénératifs ; même dans les prélèvements précoces l'aspect du parenchyme hépatique est, en microscopie optique, particulièrement polymorphe du fait du grand nombre des cellules régénératives observées, ce que nous avons confirmé en microscopie électronique; de plus, deux aspects cellulaires de l'hépatite parenchymateuse, clarification et dégénérescence acidophile, s'atténuent rapidement et bien avant l'hyperbilirubinémie. On peut donc penser que, dès les premiers jours de l'ictère, les lésions sont déjà constituées et même en voie de réparation ; il est même possible que le véritable stade d'état de la maladie virale ait nettement précédé l'apparition de l'ictère.

2°- Mécanisme de l'ictère au stade précoce des hépatites virales de courte durée

A ce stade de début, la rétention de bilirubine nous paraît être la conséquence d'un trouble du fonctionnement cellulaire en rapport avec les lésions cytologiques flagrantes que nous venons d'analyser : le caractère discret des signes d'encombrement bilieux du cytoplasme et des capillicules, l'absence de

lésions obstructives des canaux de jonction de Héring ne permettent d'adopter ni la théorie de l'obstruction du canal de Héring, de J. CAROLI, A. PARAF et J. ETEVE, ni celle de la rupture ampullaire de WATSON et HOFFBAUER.

Reste à préciser la nature même du trouble fonctionnel qui engendre l'ictère et l'hyperbilirubinémie.

On n'a jamais décelé de communications certaines par ouverture des desmosomes, entre les capillicules biliaires et le système sanguin ; cela est peu compatible avec la conception de I. PAVEL de la "filtration réabsorption" où l'ictère résulterait d'une insuffisance de réabsorption aqueuse par les cellules hépatiques cependant que persisterait la pigmentogénèse des cellules de Kupffer.

Par contre, la raréfaction des lysosomes et des microbodies, la surcharge bilieuse intracytoplasmique et surtout les images de séquestres bilieux migrent du cytoplasme dans le capillicule sont en faveur d'un trouble fonctionnel de l'excrétion de la bilirubine par les hépatocytes eux-mêmes et confirment la théorie dite de l'inhibition sécrétoire.

3°- Mécanisme de guérison

Le processus de guérison dans ces formes de courte durée comporte deux sortes de phénomènes qui se chevauchent plus ou moins : d'abord la surcharge précoce des cellules en glycogène coïncidant avec la disparition de la clarification cellulaire et des anomalies du réticulum agranulaire ; plus tardi-

vement l'effraction des membranes cellulaires, l'élimination d'une partie du contenu de certains hépatocytes et la diminution de l'encombrement biliaire alors que persiste, encore quelques temps, une infiltration portale monohistiocytaire.

o

Il est possible de conclure que, dans les cas précoces, les lésions dominantes sont des signes d'hépatite parenchymateuse : plus spécialement clarification cellulaire généralisée avec vacuolisation de l'ergastoplasme et nécrose acidophile avec apparition de masses de réticulum agranulaire.

Mais les cellules altérées sont déjà intriquées avec de nombreuses cellules régénératives chargées de glycogène et contenant des organites normaux ; ceci incite à penser que, dès l'apparition de l'ictère, l'hépatite virale est déjà en voie de guérison ; cette guérison se complète ultérieurement par une sorte de nettoyage des cellules qui, par effraction des membranes, éliminent vers les capillicules ou vers les sinusoïdes une partie de leurs constituants.

La surcharge biliaire est modérée ainsi que la réaction des cellules de Kupffer. Au niveau de l'espace porte on note une importante réaction mono-histiocytaire ; mais les canaux de Héring et les petits canaux biliaires interlobulaires sont peu altérés.

En ce qui concerne le mécanisme de production de l'ictère, il semble donc bien que l'hyperbilirubinémie soit due à un trouble fonctionnel de la cellule hépatique les constatations de Guy ALBOT et de Melle JEZEQUEL

viennent donc, en grande partie, confirmer la théorie de l'inhibition sécrétoire du moins en ce qui concerne le stade précoce des hépatites virales de courte durée.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

Ces quelques notions d'étiopathogénie nous permettent alors d'aborder en conclusion quelques préceptes thérapeutiques.

Depuis que l'on comprend mieux le mécanisme de survenue de l'ictère et son origine virale, c'est-à-dire depuis près de quinze ans, il s'est produit une modification radicale dans le traitement.

Si le repos prolongé reste la règle, la diététique a été modifiée depuis qu'on s'est aperçu du rôle fondamental des carences alimentaires et plus particulièrement protidique sur les lésions de stéatose et de sclérose hépatique. C'est pourquoi, aussitôt passée la phase d'invasion, le régime alimentaire doit être bien équilibré et quasi normal, si l'on accepte l'élimination des graisses cuites et une majoration discrète des protides, sous forme de viandes grillées.

Des notions thérapeutiques se dégagent : les cholérétiques sont contre-indiqués au début, pour ne pas augmenter le travail de la cellule hépatique malmenée, ils peuvent, par contre, être un utile adjuvant au décours de l'affection.

Les facteurs lipotropes ont perdu beaucoup de terrain, car il n'existe pas de surcharge

graisseuse du foie, au cours de l'hépatite commune. Bien plus, dans les formes graves, ils seraient un facteur d'aggravation en augmentant l'ammoniogénèse.

Quant aux vitamines, si leur action n'est pas formellement établie, elles sont sans danger et bien supportées. On peut prescrire, pour être dans le mouvement, B1, B2, B6 et surtout B12 et C.

Antibiothérapie : si l'action anti-virale de l'Auréomycine n'a pas été confirmée, les cyclines seront utiles dans les formes hautement fébriles et qui s'accompagnent de manifestations intestinales importantes car elles évitent la surinfection des canaux biliaires et les lésions hépatiques qui pourraient en découler.

Corticothérapie : elle provoque une amélioration des signes généraux, accélère la disparition de l'ictère, rend plus précoce la crise urinaire, augmente le confort du malade. Pour CACHIN elle entraîne une régression des lésions inflammatoires, diminue l'oedème des canalicules biliaires, qu'elle "débloque" et évite la nécrose hépatique.

Cependant si les corticoïdes ont une action assez rapide sur la baisse des transaminases, ils n'en ont pas moins aucune sur les tests de floculation.

Faut-il donc traiter toutes les hépatites à virus par les corticoïdes ? Oui, répondent les uns, puisque le potentiel de malignité de la maladie est imprévisible. Non, affirment les autres, car ils favorisent la surinfection et la fréquence des rechutes.

On doit adopter une attitude plus nuancée: une surveillance clinique biologique étroite doit permettre de n'appliquer la corticothérapie qu'à bon escient, et la réserver à l'hépatite gravidique ou post-transfusionnelle ou à l'hépatite maligne ou grave d'emblée.

En tout état de cause, il importe qu'elle soit donnée à doses suffisantes, assez longtemps, avec dégression progressive. Par exemple 30 mmg la première semaine, puis 20 mmg pro die, les 3 semaines suivantes. Dans les formes sévères il convient de doubler les doses et de prolonger l'administration de la drogue même si elle ne paraît pas influencer l'ictère. Dans les formes graves : corticoïdes intraveineux, néomycine, vitamine K1, sérum glucosé hypertonique associé à l'acide glutamique et au calcium.

Dans les formes cholostatiques le tubage duodénal est indiqué.

Enfin, le séjour en altitude exerce une action tonique remarquable et favorise la convalescence.

Les médications chimiques anti-virales (Virustat) sont en expérimentation.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JUSTIN-BESANÇON

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ALBOT Guy
Le syndrome anatomo-clinique des hépatites parenchymateuses diffuses.
Acta Anat. path. 1936, 13, p.920.

ALBOT Guy, JEZEQUEL A.M. et NEZELOFF Ch.
L'hépatite parenchymateuse diffuse et son substratum anatomique, la clarification cellulaire généralisée. Etude comparée en microscopie optique et électronique.
Bull. Med. Soc. Med. Hôp. Paris 1960, 19, 2, 257.

ALBOT Guy, JEZEQUEL A.M. et NEZELOFF Ch.
La hepatits parenchimatosa difusa y su substratum anatomico, l clarificacio celular generalisada.
G.E.N. (Venezuela), 1960, 14, 4, 395-408.

BASSI M. et BERNELLI-ZAZZERA A.
Vacuolar degeneration of rat liver cells by electron microscopy.
Nature (Lond.) 1957, 179, 256.

BEARCROFT W.S.
Electron microscopic studies on the liver cells of yellow fever infected rhesus monkers.
J. Path. Bact. 1960, 80, 421-426.

CAMAIN R., ROUILLER Ch. et DUPIN H.
Evolution de la stéatose hépatique dans le Kwashiorkor sous l'influence du régime hyper protidique. Etude en microscopie normale et électronique.
Ann. Anat. Path. 1959, 4, 220-241.

CAROLI J., PARAF A. et ETEVE J.
Etude histo-pathologique de la réaction biliaire.
Sem. Hôp. Paris 1960, 6, 17, 1-17.

De MAN J.C.H., DAEMS W.T., WILLIGHAGEN R.G. et Van RISSEL Th.
Electron dense bodies in liver tissue of the mouse in relation to the activity of acid phosphatase.
J. Ultrastruct. Rev. 1960, 4, 43-57.

DOMINICI G.
La maladie del legato e delle vie bilari.
1960 F. Vallardi ed.Milan.

DOMINICI G. et ORLANDI F.
Sulla patogensi del regurgito biliare.
Congrès int. Microscopic Electronique 1964, Milan.

DUBIN I.N.
Cholestatic hepatitis (primary pericholangitis ; cholangistic hepatits).
Bull. N.Y. Acad. Med. 1956, 32, 5, 396-401.

EMELOT P. et BENEDETTI E.L.
Changes in the fine structure of rat liver cells brought about by dimethylnitrosamine.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1960, 7,2, 393-395.

ESSNER E. et NOVIKOFF A.B.
Human hepatocellular pigments and lysosomes.
J. Ultrastruct. Res. 1960, 3, 374-391.

EYQUEM A.
Techniques sérologiques proposées pour le diagnostic des hépatites virales.
Rev. internat. d'Hépatologie 1962.

FOULK W.T., BUTT H.R., OWEN G., WHITCOMB F.F. et MASSON H.L.
Constitutional hepatic dysfunction (Gilbert's disease) Its natural history and related syndroms.
(Medicine Baltimore) 1959, 38, 25-46.

HAVENS P.
Viral Hepatitis, clinical patterns and diagnosis.
American Journal of medecine, mai 1962.

IZARD J.
Etude en microscopie électronique de l'hépatocyte humain normal et pathologique.
Thèse 1960, Toulouse, Lion éd.

JEZEQUEL A.M., ALBOT G. et NEZELOFF Ch.
Les cellules clarifiées de l'hépatite parenchymateuse, étude en microscopie optique et électronique.
Presse Méd. 1960, 68, p.597-599.

NOVIKOFF A.B. et ESSNER E.
The liver cell. Some new approaches to its study.
Amer. J. Med. Path. 1956, I, 401-427.

SCHAFFNER F. et POPPER H.
Electron microscopic studies of normal

and proliferated bile ductules.
Amer. Pathol. 1961, 38, 393-410.

PEYRON J.
Les hépatites à virus.
Génie médical, mars 1964.

PETITE J.P.
Les virus de l'hépatite épidémique.
Presse Méd. 12 janvier 1963.

TAYLOR A., RIGHTSEL W., BOGGS J., Mac LEAN W.
Tissues culture of hepatitis virus.
American journal of medicine, mai 1962.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-